

Untersuchungen über die Beeinflussung der Antibiotikawirkung in vivo durch Immunglobuline

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

URSULA FISCHER
aus Münster

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552206_0031

Aus dem Hygiene-Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Untersuchungen über die Beeinflussung
der Antibiotikawirkung in vivo durch
Immunglobuline

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Ursula Fischer

aus Münster

1 9 8 0

Dekan:

Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ritzerfeld

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Bösenberg



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Münster

Aus dem Hygiene-Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. Dr. W. Ritzerfeld

Korreferent: Prof. Dr. H. Bösenberg

Untersuchungen über die Beeinflussung der Antibiotikawirkung in vivo durch Immunglobuline

Ursula Fischer

Der Einfluß von Immunglobulinen auf die antibakterielle Wirkung des Ampicillins sollte am Modell der experimentellen Pyelonephritis der Ratte durch *E. coli* untersucht werden. Die Versuche wurden an 140 weiblichen Albino-Ratten vom Stamm Wistar TNOW 74 durchgeführt, von denen 20 als Kontrolltiere dienten. 6 Gruppen à 20 Tiere wurden unterschiedlich therapiert. Die Infektion der Tiere erfolgte nach linksseitiger 4-stündiger Uretherstenosierung durch Ligatur, indem die Coli-Keimlösung durch die Urethra injiziert wurde. Je 20 Tiere erhielten dann:

- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin mit Konservierungsstoff
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz
- 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
- 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz + 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz + 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin

intramuskulär injiziert.

Am 7. Tag wurden die Tiere getötet und Nieren und Urinproben bakteriologisch ausgewertet. Die Immunglobuline zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich keimreduzierende Wirkung. In der Wirkungsstärke glichen sie dem Ampicillin. Durch Zusatz von Immunglobulinen zur Ampicillintherapie konnte keine Wirkungssteigerung erzielt werden. Statistisch bestand zwischen den Ergebnissen der Einzeltherapien und der Kombinationstherapien kein signifikanter Unterschied.



Tag der Promotion: 16. 5. 1980

Meinen lieben Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	2
2.1. Immunglobuline	2
2.2. Ampicillin	7
2.3. Die Pyelonephritis	11
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	17
3.1. Material	17
3.2. Methode	17
3.2.1. Operation	18
3.2.2. Infektion	18
3.2.3. Keimsuspension	19
3.2.4. Therapie	20
3.2.5. Sektion	22
3.2.6. Bakteriologische Auswertung	22
3.2.7. Identitätsnachweis	23
4. EIGENE ERGEBNISSE	24
4.1. Anatomisch-pathologische Befunde	24
4.2. Bakteriologische Auswertung	24
4.2.1. E. coli - Keimzahlen	24
4.2.2. Histogramme	29
4.2.3. Summenhäufigkeit	36
4.2.4. Mittelwerte	46
4.3. Signifikanzbestimmung	51
5. DISKUSSION	55
6. ZUSAMMENFASSUNG	58
7. LITERATURVERZEICHNIS	59
8. LEBENS LAUF	64

1. EINLEITUNG

Aufgrund der therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom liegt es nahe, Gammaglobuline auch in der Behandlung bakterieller Infekte bei Patienten ohne Störung des Immunsystems einzusetzen.

Durch Kombination von Immunglobulinen mit einem Antibiotikum käme es theoretisch zu einer Ergänzung beider Wirkungsprinzipien und somit zu optimalen Voraussetzungen für eine antibakterielle Therapie.

Des Ampicillin gehört zur Standardtherapie, da es gegen die häufigsten Erreger der Pyelonephritis wirksam ist.

Harnwegsinfektionen zählen nach den Infektionen der Atemwege zu den zweithäufigsten Infektionskrankheiten im Kindes- und Erwachsenenalter. Unter den Harnwegsinfektionen verdient die Pyelonephritis besondere Beachtung, da die chronischen Formen nicht selten zu Schrumpfniere, Hypertonus und Urämie führen.

Wichtig ist daher neben der Beseitigung prädisponierender Faktoren die konsequente antibakterielle Therapie jeder Pyelonephritis, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Trotz hochwirksamer Antibiotika kommt es dabei nicht selten zu therapeutischen Problemen. Es stellt sich deshalb die Frage, ob es möglich ist, durch Zusatz von Immunglobulinen zu einem Antibiotikum eine höhere Effektivität in der Behandlung zu erzielen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die antibakterielle Wirkung der Immunglobuline und ihr Einfluß auf die Ampicillinwirkung im Tierversuch geprüft. Als Modell diente die experimentell durch E. coli erzeugte Pyelonephritis der Ratte.

2. LITERATUR

2.1. IMMUNGLOBULINE

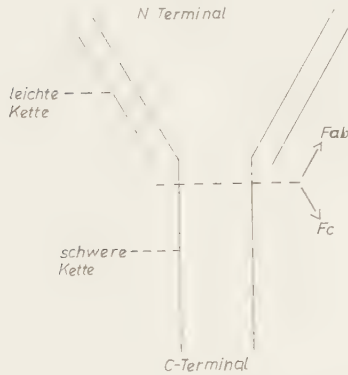
Immunglobuline sind die Vermittler der humoralen Immunität. Sie stellen Antikörper dar, die vom Körper als Antwort auf den Kontakt mit einem Antigen produziert werden. Sie bilden 20% des gesamten Proteinanteils im Serum und wandern im elektrischen Feld vorwiegend als Gammaglobulinfraktion.

Nach dem molekularen Aufbau und der Funktion unterscheidet man folgende Klassen: Ig-A, Ig-D, Ig-E, Ig-G und Ig-M.

Elektronenmikroskopisch konnte nachgewiesen werden, daß jedes Immunglobulinmolekül eine y-förmige Konfiguration besitzt. Die beiden Schenkel können je ein Antigen binden, weshalb sie antigenbindendes Fragment (Fab= fragment antigen binding) genannt werden. Der Fuß bestimmt die biologische Aktivität des Immunglobulinmoleküls, die sich in der Fähigkeit zur Komplementbindung, der Transportfähigkeit durch die Plazenta oder der Fähigkeit zur Haftung an Zellmembranen ausdrückt. Er wird Fc (= fragment crystallizable) genannt (6). Die Feinstruktur der Antikörper zeigt symmetrischen Aufbau. Jedes Molekül besitzt 4 Ketten, von denen 2 identisch sind. Die schweren Ketten, Molekulargewicht 50000, reichen vom Ende des Fußes bis zum Ende der Schenkel, die leichten, Molekulargewicht 20000, vom Ende der Schenkel bis zum Anfang des Fußes. Die Schenkelenenden werden N- Terminale genannt. Das Fußende ist das C- Terminal. Jeder Schenkel besteht aus einer zum Fuß gelegenen konstanten Hälfte und

aus einer zum N- Terminal gelegenen variablen. Dieser variable Teil ist für die Spezifität der Antikörper verantwortlich. Jedem der praktisch unbegrenzten Zahl an Antigenen entspricht ein Antikörper mit einer der sterischen Antigenstruktur angepaßten Fab- Variante.

Abb. 2: STRUKTUR EINES ANTIKÖRPERMOLEKÜLS



Die 5 Immunglobulinklassen besitzen unterschiedliche schwere Ketten. Dagegen kommen die leichten Ketten, bekannt sind die κ - und λ - Ketten, in allen Klassen vor (6).

Die Ig G bilden mit einer Konzentration von etwa 1250 mg/ml Serum die größte Klasse. Sie sind zwischen Blut und extravasaler Flüssigkeit leicht austauschbar und haben eine Halb-

wertzeit von 20 Tagen. In den letzten Schwangerschaftsmonaten ist eine diaplazentare Übertragung möglich.

Die Ig A- Klasse weist eine Konzentration von 280 mg/100ml auf. Ig A kommen in allen Körpersekreten vor und haben wahrscheinlich eine Schutzfunktion für Schleimhäute.

Antikörper der Ig M- Klasse treten meist nur kurzfristig nach Antigenkontakt auf, da ein Rückkopplungsmechanismus mit dem Ig G besteht. Ig E sind die Reagine, hautsensibilisierende Antikörper, die sich an Mastzellen heften können und für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich sind.

Über die Ig D- Klasse ist bisher wenig bekannt (27).

Antikörpern werden in erster Linie virusneutralisierende und anti-exotoxische Eigenschaften zugeschrieben. Die Wirkung antibakterieller Antikörper beruht im wesentlichen auf einer Opsonierung der Erreger (1).

Die klinische Anwendung von Gammaglobulinpräparaten erstreckte sich bisher hauptsächlich auf die Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Viren oder Exotoxinbildner hervorgerufen werden. Unbestritten ist die gute Schutzwirkung von Standardgammaglobulin bei der endemischen oder Typ- A- Virus- Hepatitis (26).

Bei der Serumhepatitis (Typ B) dagegen haben die Gammaglobuline auch in hoher Dosierung keinen sicheren Schutzeffekt, da eine zu geringe Zahl an Blutspendern Hepatitis- B- Antikörper besitzt. Mittel der Wahl ist in diesen Fällen ein sogenanntes Hyperimmunglobulin, das durch sorg-

fältige Auswahl von Spendern mit nachweisbaren Antikörpern gegen die Oberfläche des Hepatitis- B- Virus hergestellt wird (9). Weitere Hyperimmunglobuline sind vorhanden gegen Tetanus, Röteln, Vakzinie, Masern und Varizellen.

Das Anti- D- Immunglobulin wird in der Geburtshilfe zur Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum seit einigen Jahren angewandt (11).

Angeborene und erworbene Antikörpermangelzustände sind die klassische Indikation für eine Substitutionsbehandlung mit Gammaglobulinen (6). Da die üblichen Gammaglobulinpräparate Ig A- und Ig M- Antikörper in kaum nennenswerten Konzentrationen enthalten, und Ig G- Antikörper ihre Wirkung nur dann entfalten können, wenn sich der pathogene Keim im extrazellulären Kompartiment aufhält und vermehrt, sind die Voraussetzungen für einen Behandlungserfolg beim Antikörpermangelsyndrom nicht optimal (1). Aufgrund der Erfahrungen beim AMS liegt es nahe, Gammaglobuline auch in der Therapie bakterieller Infekte bei Patienten ohne nachweisbare Störung der Immunglobulinsynthese einzusetzen. Endgültige Aussagen über den therapeutischen Erfolg liegen hier jedoch noch nicht vor.

In schon länger zurückliegenden Versuchen wurde von einigen Autoren gezeigt, daß überwiegend 7 S- Immunglobuline enthaltende Antikörperpräparationen einen wirkungssteigernden Effekt auf Chloramphenicol und andere Antibiotika ausüben, wenn beide Medikamente

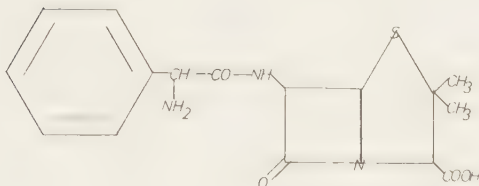
gleichzeitig verabreicht wurden (5, 15, 7, 20).
Vor kurzem wurde berichtet, daß Gammaglobulin-
präparate, vor allem diejenigen, die überwie-
gend 5 S- Anteile besitzen, die Ausbildung von
ampicillinresistenten Mutanten von ampicillin-
sensiblen Staphylokokken verhindern oder die
Wirksamkeit von Ampicillin erhöhen (29).

2.2. AMPICILLIN

Ampicillin ist ein halbsynthetisches Penicillinderivat mit erweitertem Wirkungsspektrum. Es wirkt bakterizid durch Hemmung der Zellwand - Mukopeptidsynthese und ist nicht penicillinasefest.

Die Strukturformel der 6-D(-)- α -Amino- α -phenyl-acetamido- Penicillansäure, vereinfacht α - Aminobenzyl- Penicillin, lautet:

Abb. 1: STRUKTURFORMEL VON AMPICILLIN (16)



Das Wirkungsspektrum entspricht zunächst dem von Penicillin G, wobei Ampicillin im allgemeinen sogar schwächer wirksam ist als Benzylpenicillin. Im grampositiven Bereich kann der Unterschied 50 - 75% betragen. Eine Ausnahme bilden die Listerien, bei denen Ampicillin dem Penicillin G gegenüber deutlich überlegen ist (1).

Die Erweiterung des Wirkungsbereiches von Ampicillin erstreckt sich im grampositiven Bereich auf die Enterokokken. Im Gegensatz zu Penicillin G ist Ampicillin auch gegen gram-

negative Erreger wirksam. Zu nennen sind E. coli, Proteus mirabilis, Salmonellen, Shigellen, Hämophilus influenza und Bordetella pertussis.

Es lassen sich in Klinik und Praxis unterschiedliche Resistenzverhältnisse beobachten. 1976/77 fanden sich unter Nichthospitalisierten bei Harnwegsinfektionen mit Coli- Bakterien 10 - 15% gegen Amino- Penicilline resistente Stämme. Bei Proteus mirabilis, dem neben Enterokokken zweithäufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen lagen ähnliche Verhältnisse vor. Resistente Enterokokken sind z.Z. noch eine Seltenheit. Dagegen wird beobachtet, daß Hämophilus influenza, der Leitkeim der chronischen Bronchitis, gegen Amino- Penicilline resistent wird (10). Als resistent gelten die indolpositiven Proteusarten, Klebsiella, Pseudomonas und Enterobakter.

Hauptindikationen für Ampicillin sind die Hämophilus- Meningitis und andere Hämophilus- Infektionen (bei nachgewiesener Empfindlichkeit), Enterokokken- Endokarditis und andere schwere Enterokokken- Infektionen, eitrige Meningitis, Salmonellen- Endokarditis, - Osteomyelitis und - Meningitis, Salmonellen- Ausscheider und Listeriose.

Relative Indikationen sind akute und chronische Harnwegsinfektionen mit empfindlichen Keimen, die Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis, Gallenwegsentzündungen, gynäkologische Infektionen, Salmonellen- und Shigellen- Enteritis und Pertussis (25).

Von einigen Ausnahmen abgesehen sollte eine Ampicillintherapie nur gezielt, d.h. mit Erregernachweis und Antibiogramm durchgeführt werden. Außerdem sollte Ampicillin nicht bei penicillin- G- empfindlichen Erregern eingesetzt werden.

Im Vordergrund steht die orale Applikation. Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und liegt zwischen 4g/d (H. influenza) und 8g/d (übrige Keime). Beobachtet werden intestinale Beschwerden, da die Resorption nach oraler Gabe bei 40% liegt, was Störungen der normalen Darmflora bewirkt (25).

Nach i.m.- Gabe liegen die Serumkonzentrationen durchschnittlich 2-3-4- und mehrfach höher als nach gleichdosierter oraler Applikation. Schwere Krankheitsbilder, wie Meningitis oder Sepsis, benötigen eine hochdosierte parenterale Therapie bis zu 20 g/d. Diese erfolgt in der Regel als i.v.- Kurz- oder Dauerinfusion (16). Da Ampicillin relativ instabil ist und auch in wässriger Lösung eine zunehmende Inaktivierung erfolgt, sollte die Infusionslösung alle 6 - 8 Stunden erneuert werden.

Therapeutisch ausreichende Konzentrationen finden sich im eitrigen Sekret bei Otitis media und bei entzündeten Meningen nach ausreichend großen i.v.- Gaben. Mit der Galle wird Ampicillin in der 2-3-4- (10-) fachen Menge der Serumkonzentration ausgeschieden. Die Nieren eliminieren innerhalb von 6 - 8

Stunden nach Gabe 80 - 90% der resorbierten Dosis. Nach i.m.- Applikation von 0,5 - 1g wurden Harnkonzentrationen von 1000 - 2000 μg pro Milliliter gefunden (16).

Als Nebenwirkung ist neben den intestinalen Störungen das Auftreten von Hautreaktionen zu nennen, die mit einer Häufigkeit bis zu 20% vorkommen (4, 16, 25). Dabei wird unterschieden zwischen einem urtikariellen Exanthem als Sofortreaktion und einem nicht- urtikariellen, morbilliformen, das verzögert oder als Spätreaktion, meist am 6. - 12. Tag, eintritt. Die, durch das APS- Molekül und seine Abbau- produkte ausgelöste, echte Penicillinallergie ist Kontraindikation für eine weitere Ampicillin- Therapie. Bei der morbilliformen Spätreaktion kann unter Beobachtung des Patienten mit Ampicillin weiterbehandelt werden (16). Weitere ampicillinspezifische Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

2.3. DIE PYELONEPHRITIS

Die akute und die chronische Pyelonephritis gehören ebenso wie das Urethralesyndrom bzw. die Zystitis und die sogenannte asymptomatische Bakteriurie zur Gruppe der Harnwegsinfektionen (14).

Die akute Pyelonephritis ist eine bakteriell bedingte Entzündung des Nierenbeckens mit begleitender fokaler, interstitieller Entzündung der Niere, vorzugsweise des Markes (21).

Bei der chronischen Pyelonephritis handelt es sich definitionsgemäß um eine chronisch-bakterielle Entzündung im Bereich des Niereninterstitiums und Nierenkelchsystems mit sekundärer Beteiligung vorwiegend der Tubuli, später auch der Gefäße und der Glomeruli. Man hat es somit lediglich mit einer speziellen Form der interstitiellen Nephritis zu tun, der auch zahlreiche andere Ursachen, z.B. ein Analgetika - Abusus oder eine Hyperurikämie zugrunde liegen können (14).

Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens der Pyelonephritis bei weiblichen und männlichen Individuen miteinander, so zeigt sich, daß die Ersteren in allen Altersstufen häufiger erkranken. Das hängt nach Meinung zahlreicher Autoren mit den anatomischen Unterschieden, u.a. mit der wesentlich kürzeren und weiteren Harnröhre des weiblichen Geschlechts zusammen.

Betrachtet man die Altersverteilung, so läßt sich ein Gipfel der Erkrankungshäufigkeit im Säuglingsalter erkennen, der wohl in Zusammenhang steht mit der allgemeinen Resistenzschwäche der Säuglinge bakteriellen Infektionen gegenüber. Die Letalität der chronischen Pyelonephritis liegt zwischen 0,05 und 0,1% (24). Bei Männern steigt die Sterblichkeit an den Folgen der Pyelonephritis erst jenseits des 50. Lebensjahres an. Die Ursachen sind in etwa der Hälfte der Fälle Abflußbehinderungen im Bereich der unteren Harnwege bei Veränderungen der Prostata. In den übrigen Fällen handelt es sich um Karzinompatienten, bei denen eine Ummauerung der Uretheren mit nachfolgender Harnstase vorliegt oder um Nephrolithiasiserkrankte. Bei Frauen wird ein Ansteigen der Sterblichkeit an Pyelonephritis bereits zwischen 40 und 50 Jahren deutlich. Die häufigsten Ursachen sind hier Tumoren der Genitalregion, Entzündungen im kleinen Becken, Deszensus und Steinleiden. Außerdem besteht zwischen der Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften und der Pyelonephritishäufigkeit eine positive Korrelation (23).

Als mögliche Infektionswege einer Pyelonephritis werden hämatogene, lymphogene und über die Uretheren ascendierende diskutiert. Versuchsergebnisse mit hämatogenen, gramnegativen Infektionen sprechen nicht für eine wesentliche Bedeutung dieses Infektionsmodus (17). Die Aszension wird heute als die häufigste Ursache angesehen (24). Eine Infektion der Niere durch ascendierte Keime findet nur statt, wenn

zusätzlich schädigende Faktoren bestehen (24). Die wichtigsten sind angeborene und erworbene Harnabflußstörungen, Stoffwechselstörungen, Schmerzmittelabusus, chronische Hypokaliämie, Abwehrschwäche und Schwangerschaft (14). Eine häufige iatrogene Infektionsquelle ist der Katheterismus. Bei Patienten mit Dauerkatheter wurde nach 96 Stunden in 95% der Fälle eine Keimverschleppung nachgewiesen, wonach bei zusätzlichem Vorliegen eines prädisponierenden Faktors rasch eine Pyelonephritis resultiert (8).

Die akute Pyelonephritis bietet aufgrund ihrer typischen klinischen Symptomatik keine großen diagnostischen Schwierigkeiten. Sie ist durch plötzlichen Beginn, hohe Temperaturen, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, gastrointestinale Erscheinungen, Schmerzen im Bereich der betroffenen Niere und dysurische Beschwerden sowie einen typischen Harnbefund mit Pyurie und Bakteriurie gekennzeichnet (14).

Gegenüber zeigt die chronische Pyelonephritis häufig einen schleichenden Verlauf mit uncharakteristischen Beschwerden wie Kopfschmerz, Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsabnahme und Anämie. Frühsymptome der chronischen Pyelonephritis sind häufig eine erhöhte BSG sowie eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit. Die geringe klinische Symptomatik steht oft im Gegensatz zur Schwere der morphologischen Veränderungen. Die Abgrenzung einer akuten Exazerbation einer chronischen Pyelonephritis von einer akuten Pyelonephritis kann häufig erst durch den Nach-

weis einer eingeschränkten Nierenfunktion oder röntgenologische Veränderungen erfolgen (24).

Der Pathologe findet bei der akuten Pyelonephritis große, feuchte Nieren, die von gelben, stecknadelkopfgroßen Knötchen übersät sind. Auf den Schnittflächen haben diese oft Keilform. Histologisch findet man umschriebene Bakterienrasen in den Glomeruli und im Interstitium herdförmige, entzündliche Infiltrate, die vorwiegend aus Granulozyten bestehen, sich sektorförmig ausbreiten und zu umschriebenen Parenchymnekrosen in Rinde und Mark führen. Bei Abheilung entstehen radiäre Narben (2). Die chronische Pyelonephritis ist oft schon makroskopisch an den unregelmäßigen, nerbigen Einziehungen der Nierenoberfläche zu erkennen. Die Nieren sind durch diese Vernarbung geschrumpft (2). Histologisch ist bei den chronischen wie bei den akuten Formen der Pyelonephritis das Nierenparenchym nur herdförmig erkrankt. Im Bereich der Erkrankungsherde sind die Tubuli häufig atrophisch bzw. durch den chronisch granulierenden und destruierenden Entzündungsprozeß zerstört. Die Glomeruli können erstaunlich lange erhalten bleiben. Als relativ häufige Komplikation finden sich Nekrosen der Nierenpapillen (3).

Anhand von 6100 Urinkulturen konnte 1979 gezeigt werden, daß E. coli mit 45% der weitaus häufigste Erreger war, gefolgt von Enterokokken mit 18%, Proteus 18%, Klebsiella/Enterobakter 11% und Pseudomonas mit 7% (19).

Diese Zahlen bestätigen die Ergebnisse von 1974, wonach bei der Untersuchung von 2022 Bakterienstämmen aus Urinproben *E. coli* in 41% der Fälle, *Proteus* in 17%, Enterokokken in 16%, vergrünende Streptokokken in 8%, *Klebsiella/Enterobakter* in 7%, *Staphylokokkus aureus* in 2% und sonstige Erreger in 2% nachgewiesen wurden (22).

Enterokokken werden im Mittelstrahlurin 3 mal häufiger gefunden als im Blasenpunktionsurin. Das spricht dafür, daß 2 von 3 Enterokokken-Infektionen im Mittelstrahlurin durch Kontamination hervorgerufen werden. Die durch Blasen-katheter gewonnenen Urinbefunde unterscheiden sich dagegen nur wenig vom Mittelstrahlurin. Auf eine Katheterisierung sollte auch deshalb verzichtet werden, weil bereits nach einmaliger Katheterisierung in 1 - 2% eine bleibende Infektion der Harnblase nachweisbar ist (24).

Aus diesen Gründen hat sich in der Praxis die Untersuchung des Mittelstrahlurins durchgesetzt (13).

Die Urinprobe muß nach Entnahme möglichst schnell verarbeitet werden.

Die Feststellung der Pyurie bzw. der Leukozyten-zylindrurie gelingt durch Untersuchung des Harnsedimentes. Die Bakteriurie kann mit Hilfe von Eintauchnährböden mit der erforderlichen Genauigkeit nachgewiesen werden (14).

Enthält der Urin weniger als 10000 Keime pro Milliliter kann ein echter Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden, falls nicht bereits antibakteriell behandelt wurde. Bei

Keimzahlen ab 100000 spricht man von "signifikanter Bakteriurie". Keimzahlen zwischen 10000 und 100000 Keimen pro Milliliter erfordern eine Kontrolluntersuchung. Eine Pyelonephritis ist anzunehmen, wenn bei signifikanter Bakteriurie ein typischer, prädisponierender Faktor und Zeichen einer Nierenbeteiligung vorliegen.

Neben der Beseitigung prädisponierender Faktoren und der Behandlung von Komplikationen ist die Chemotherapie von entscheidender Bedeutung. Bei der akuten Form der Pyelonephritis sollte sofort nach Entnahme der Urinprobe die Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum beginnen. Den Ergebnissen der Resistenzbestimmung entsprechend kann später gezielt therapiert werden. Führt diese Stoßtherapie nach 10 Tagen nicht zu einem Erfolg, d.h. negativen Urinbefund, sollte sie nach Resistenzbestimmung wiederholt werden, u.U. als parenterale Therapie. Wenn die Infektion nach der Initialtherapie beseitigt ist, später jedoch häufig Rezidive auftreten, werden diese wiederum mit einer Stoßtherapie angegangen. In den freien Intervallen wird eine niedrig dosierte Langzeittherapie empfohlen (14).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. MATERIAL

Die antibakterielle Wirkung von Immunglobulinen gegen E. coli O₄ : H₅ und deren Einfluß auf die Wirkung von Ampicillin gegen diese Bakterien wurden geprüft am Modell der akuten tierexperimentellen esszendierenden Pyelonephritis. (MHK von Ampicillin = 8 µg/ml)

Die in - vivo - Untersuchungen wurden an 140 weiblichen Albinoratten vom Stamm Wistar TNOW 74 durchgeführt. Diese wurden unter gleichen Bedingungen in Makrolonkunststoffkäfigen auf Sägemehleinstreu gehalten, wobei pelliertes Trockenfutter und Wasser nach Bedarf zur Verfügung standen.

3.2. METHODE

Nach dem Modell der akuten, experimentellen Pyelonephritischer Ratte von PRAT ET AL. erfolgten Infektion und Therapie der Tiere (18). Danach war es möglich objektive Aussagen zu treffen über die Wirkung verschiedener Medikamente auf die Infektion im Vergleich mit unbehandelten Tieren. Das Experiment begann am ersten Tag mit der Operation und endete am 8. Tag mit der bakteriologischen Auswertung. Am Operationstag erfolgte die operative, temporäre Stenosierung des linken Urethers zur Vorschädigung der linken Niere durch Harnstau. Nach dem Lösen der Ligatur wurde die trans-urethrale, intravesikale Injektion einer

Coli- Keimsuspension vorgenommen.

Über 3 bzw. 4 Tage wurden die Tiere dann mit Immunglobulinen bzw. Ampicillin oder einer Kombination beider therapiert. Nach einem therapiefreien Intervall von 2 Tagen fand die Sektion der Tiere statt. Danach wurden Nieren und Urin bakteriologisch ausgewertet.

3.2.1. OPERATION

Vor dem Eingriff wurden die Tiere mit 0,5 ml pro kg KG Nembutal^R, einem Barbiturat, das im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden war, narkotisiert. Nach der Rasur und Desinfektion des Operationsfeldes im Bereich der linken Flanke mit Cuta-sept^R wurde jedes Versuchstier gewogen und markiert.

Unterhalb des Rippenbogens wurde parallel zur Wirbelsäule mit 1 cm Abstand ein etwa 2 cm langer Schnitt angelegt, der Haut und Muskulatur durchtrennte. Dann stellte man die linke Niere und den Urether dar.

3.2.2. INFektion

Eine Stunde nach Lösen der Ligatur wurde jedem der noch sedierten Tiere mit einer Knopfsonde 1 ml der vorbereiteten Coli- Keimsuspension transurethral in die Harnblase injiziert. Nach Abklemmen der Urethra wurde die Harnblase 20 Minuten lang massiert, um durch vesicourethralen Reflux eine Aszension der Infektion in die ableitenden Harnwege und die Nieren zu

erreichen.

3.2.3. KEIMSUSPENSIONSHERSTELLUNG

Am Vortag der Operation wurden 12 Schrägagar-glasröhrchen mit E. coli O₄ : H₅ beimpft und für etwa 20 Stunden im Brutschrank bei 37° C inkubiert. Anschließend wurden die Keime mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 20 Minuten im Erlmeyerkolben mit Glas-perlen geschüttelt. Die Herstellung einer Coli- Keimlösung von $1,5 \times 10^9$ Coli- Bakterien pro Milliliter Kochsalzlösung wurde nach der Methode von White durchgeführt.

Zunächst schüttelte man 0,5 ml Keimlösung mit 8 - 10 Tropfen Methylenblau im Reagenzglas und gab dann 0,5 ml Citratblut von definierter Erythrozytenzahl hinzu. Nach weiterem 10- minütigen Färben erfolgte der Ausstrich auf Objektträger, die nach Lufttrocknung unter dem Ölimmersionsmikroskop auf Bakterien- und Erythrozytenzahl für 10 Gesichtsfelder ausgezählt wurden. Nach Berechnung der arithmetischen Mittelwerte pro Gesichtsfeld für die ausgezählten Keime und Erythrozyten ergab sich:

$$\frac{K_m}{E_m} = \frac{K_s}{E_b}$$

Dabei ist: K_m = Mittelwert der Keime/Gesichtsfeld
 E_m = Mittelwert der Ery-Zahl/Gesichtsfeld
 K_s = Keimzahl/ml der Suspension
 E_b = def. Ery-Zahl/ml Citratblut

Es folgt:
$$K_s = \frac{K_m \times E_b}{E_m}$$

Um $1,5 \times 10^9$ Keime zu erhalten, ist:

$$X(\text{ml}) = \frac{1,5}{K_s}$$

wobei X die zu verwendende Menge der Keimsuspension ist.

Es gilt: $1(\text{ml}) = X + Y$

wobei Y die zu verwendende Menge an NaCl- Lösung in ml ist.

Zur Berechnung größerer Mengen dieser verdünnten Keimlösung mit $1,5 \times 10^9$ Keimen/ml multipliziert man X und Y mit derselben ganzen Zahl.

3.2.4. THERAPIE

Die 140 Versuchstiere wurden in 7 Gruppen, a 20 Tiere, eingeteilt und folgendermaßen behandelt, wobei die erste Therapie jeweils 6 Stunden nach der Infektion erfolgte:

1. Gruppe: 3 x 300 mg Immunglobuline*ohne Konservierungsstoff/kg KG (24- stündlich)
2. Gruppe: 3 x 300 mg Immunglobuline mit Konservierungsstoff und Stabilisator **/kg KG (24- stündlich)

* Beriglobin^R, Behringwerke Marburg

** Konservierungsstoff: p-benzolsulfonsäure, Natrium- Salz; Stabilisator: Glykokoll

3. Gruppe: 10 x 25 mg Ampicillin */kg KG
(8- stündlich)
4. Gruppe: 10 x 25 mg Ampicillin/kg KG (8-stündl.)
+ 3 x 300 mg Immunglobuline ohne Kon-
servierungsstoff/kg KG (24-stündl.)
5. Gruppe: 10 x 10 mg Ampicillin/kg KG (8-stündl.)
6. Gruppe: 10 x 10 mg Ampicillin/kg KG (8-stündl.)
+ 3 x 300 mg Immunglobuline ohne Kon-
servierungsstoff/kg KG (24-stündl.)
7. Gruppe: Kontrolltiere, die ebenso operiert
und infiziert worden waren wie die
therapierten Tiere, jedoch keine Me-
dikamente erhielten.

Tabelle 1: THERAPIESCHEMA

	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
16 ⁰⁰	OP	2.Amp	3.Amp	4.Amp	Keine Therapie		Sektion
16 ¹⁵	1.Amp	1.Amp	1.Amp	1.Amp			
	I. Ig	II.Ig	III.Ig				

Sowohl die Immunglobulinlösung als auch das Ampicillin wurden mit NaCl verdünnt und intra-
muskulär injiziert. Vor jeder Applikation wurde
die notwendige Menge neu zubereitet.

* Binotal^R, Bayer Leverkusen

3.2.5. SEKTION

Am 7. Tag narkotisierte man die Tiere vor der Sektion mit 1ml 0,01%iger Evipanlösung. Um das Urinvolumen der Harnblase zu steigern, wurde dann jedem Tier 1 ml Lasix^R- Lösung (Lasix^R: NaCl = 1 : 5) intramuskulär injiziert. Die Urethra wurde abgeklemmt, um Urinabgang zu vermeiden. Sobald eine prall gefüllte Harnblase zu palpieren war, wurden die Tiere mit einem Genickschlag getötet. Dann eröffnete man die Bauchhöhle mit einem medianen Bauchschnitt. Zuerst wurde die Blase zur Uringewinnung punktiert, anschließend die Nieren aus ihrem Lager gelöst und in sterilen Petrischalen bis zur bakteriologischen Auswertung aufbewahrt. Durch intrakardiale Punktion gewann man Blut für den Agglutinationstest.

Die Kadaver wurden gemäß Tierkörperbeseitigungsgesetz vom 2.9.1975 verbrannt.

3.2.6. BAKTERIOLOGISCHE AUSWERTUNG

Jede Niere wurde gewogen und mit der neunfachen Menge ihres Gewichtes an physiologischer Kochsalzlösung (Verhältnis 1 : 10) homogenisiert. In Reagenzgläsern legte man dann drei weitere Verdünnungen mit NaCl- Lösung bis zur Verdünnung $1 : 10^4$ an. 0,1 ml des Nierenhomogenisats der ersten Verdünnung wurden mit dem 8-Ösen-Ausstrich auf einer Blutagarplatte verteilt. Jeweils 0,1 ml der drei übrigen Verdünnungen strich man auf Endopletten aus. Für die quantitative, bakteriologische Auswer-

tung des Urin wurden 0,1 ml des unverdünnten Urins auf einer Blutagarplatte ausgestrichen. Dann stellte man mit 0,9%iger Kochsalzlösung Verdünnungen im Verhältnis 1 : 10², 1 : 10³ und 1 : 10⁴ her. Wieder wurden jeweils 0,1 ml auf Endoplaten ausgestrichen. Alle Blutagar- und Endoplaten wurden für 20 Stunden im Brutschrank bei 37° C inkubiert. Anschließend konnten die Keimzahlen pro Gramm Nierengewebe und pro Milliliter Urin unter Berücksichtigung der Verdünnungsstufe direkt ausgezählt werden.

3.2.7. IDENTITÄTSNACHWEIS

Zum Nachweis, daß die auf den Nährböden gewachsenen Keime identisch waren mit den Infektionskeimen, führte man die Antigen - Antikörperreaktion mittels Objektträgeragglutination durch (28). Aus dem durch intrakardiale Punktion gewonnenen Rattenblut wurde durch Zentrifugieren das Antiserum gewonnen. Zwei Tropfen dieses Antiserums wurden mit einer Kolonie des auf den Agar - Platten gewachsenen Keimes verrieben. Zeigte sich eine deutliche Flockung, waren die aus dem Nierenhomogenisat oder Urin gewonnenen Keime identisch mit den Impfkeimen.

4. EIGENE ERGEBNISSE

4.1. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BEFUNDE

Bei den unbehandelten Tieren der Kontrollgruppe waren die Nierenoberflächen von gelben Knötchen bedeckt. Einige Nieren waren vergrößert und mit der Umgebung verbacken. Zwischen der linken , durch die Ligatur vorgeschädigten Niere, und der rechten war makroskopisch kein Unterschied festzustellen.

Die Nieren der Therapiegruppentiere wiesen dagegen keine Veränderungen auf.

4.2. BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

Die Ergebnisse der bakteriologischen Auswertung sind in den Tabellen I- VII des Anhangs zu finden. Die Keimzahlen wurden für jedes Tier, nach linker und rechter Niere und Urin getrennt, aufgeführt. Sie beziehen sich jeweils auf ein Gramm Nierengewebe bzw. auf einen Milliliter Urin.

4.2.1. GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER E.COLI- KEIM- ZAHLEN

Die Abbildungen 3 - 14 zeigen die graphischen Darstellungen der in den Tabellen des Anhangs aufgeführten Keimzahlen. Zum Vergleich wurden die Keimzahlen für jeweils 3 Gruppen dargestellt. Auf der Abszisse wurde die Anzahl der Tiere pro Gruppe aufgeführt, auf der Ordinate der Logarithmus der Keimzahlen pro Gramm Nierengewebe bzw. pro Milliliter Urin.

Abbildungen 3, 4 und 5: Keimzahlen der Kontrollgruppe, der mit Immunglobulin I (ohne Konservierungsstoff) behandelten und der mit Immunglobulin II (mit Konservierungsstoff) behandelten Gruppe.

Abbildung 3: Linke Niere

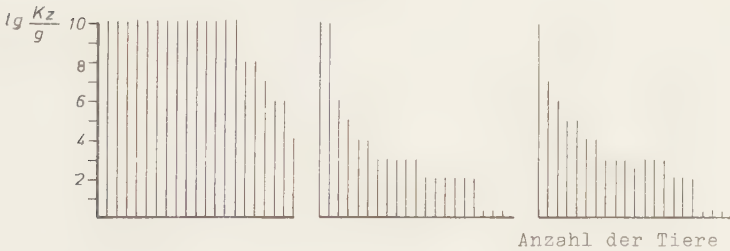


Abbildung 4: Rechte Niere

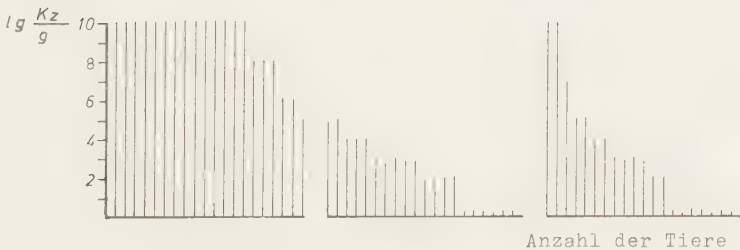
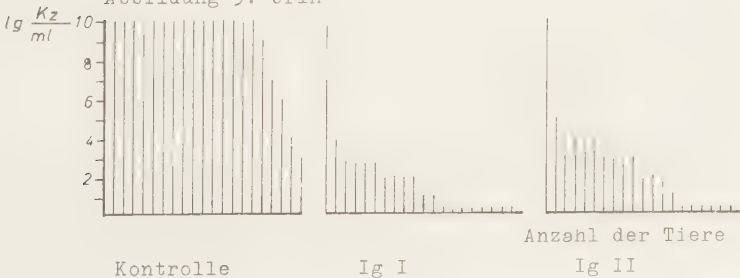
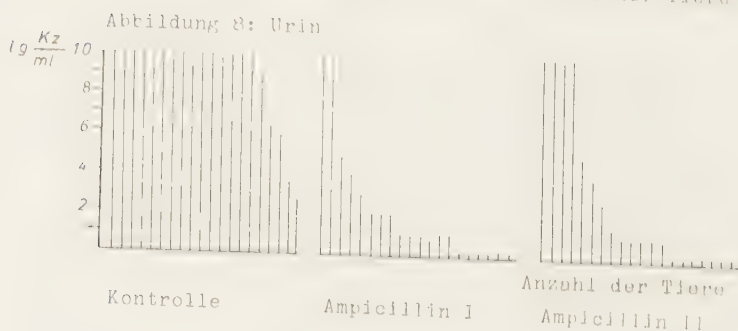
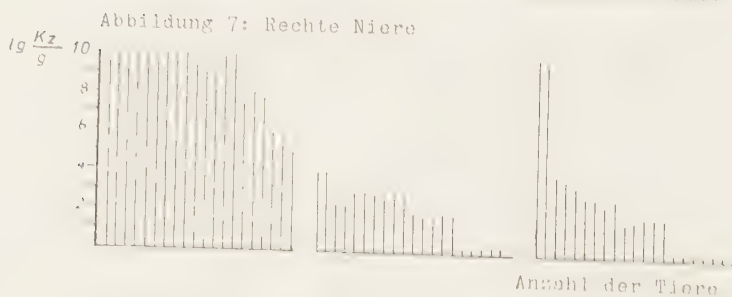
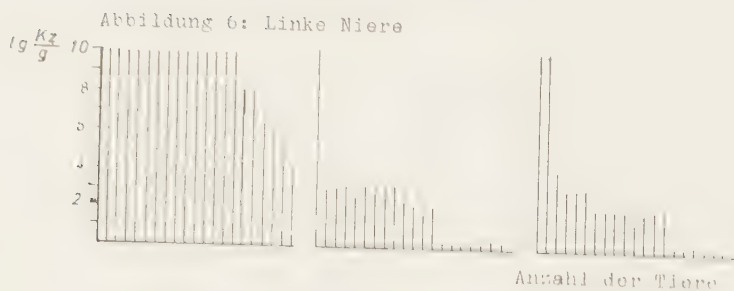


Abbildung 5: Urin



Abbildungen 6, 7 und 8: Keimzahlen der Kontrollgruppe, der mit Ampicillin I (10mal 25mg/kg KG) und der mit Ampicillin II (10mal 10mg/kg KG) behandelten Gruppe.



Abbildungen 9, 10 und 11: Keimzählen nach Therapie mit Ampicillin I (10mal 25mg/kg KG), mit Immunglobulin I (ohne Konservierungsstoff), mit Kombination von Ampicillin I und Immunglobulin I.

Abbildung 9: Linke Niere

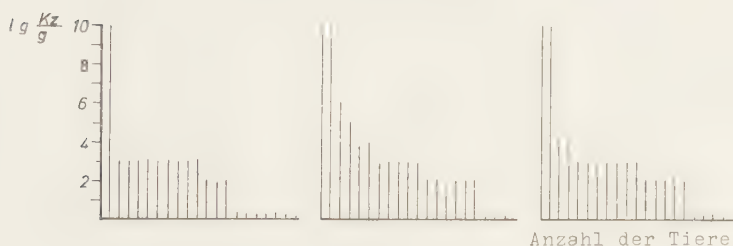


Abbildung 10: Rechte Niere

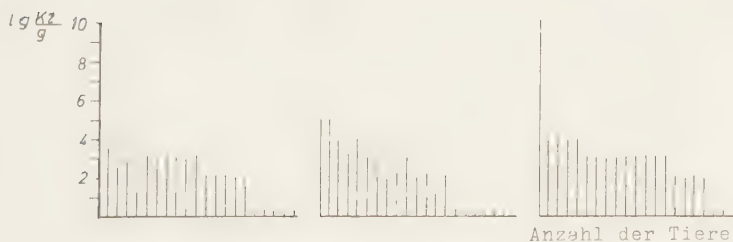
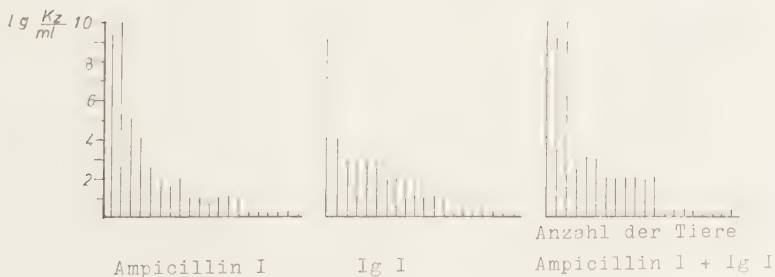
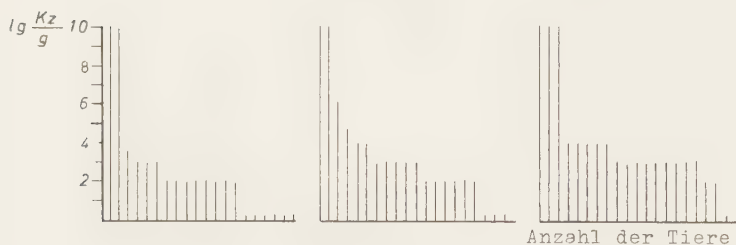


Abbildung 11: Urin

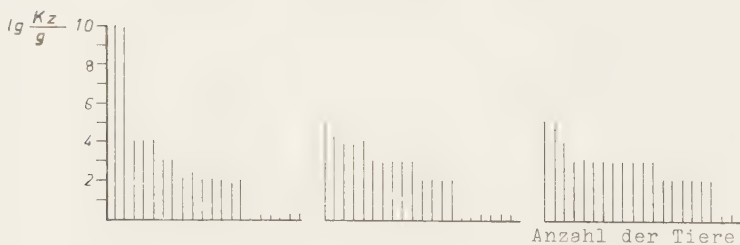


Abbildungen 12, 13 und 14: Keimzahlen nach Therapie mit Ampicillin II (10mal 10mg/kg KG), mit Immunglobulin I (ohne Konservierungsstoff), mit der Kombination von Ampicillin II und Immunglobulin I.

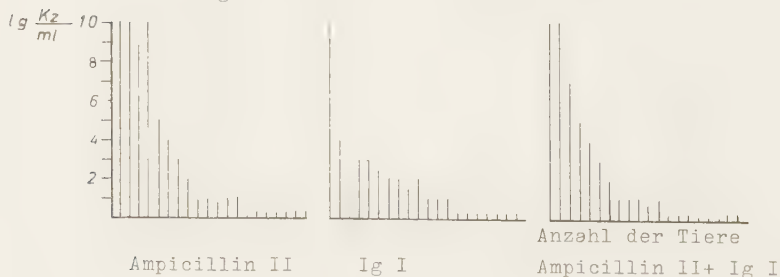
Abbildungung 12: Linke Niere



Abbildungung 13: Rechte Niere



Abbildungung 14: Urin



4.2.2. HISTOGRAMME DER KEIMZAHLBEFUNDE

Die Abbildungen 15 - 17 zeigen jeweils die prozentuale Verteilung von Keimzahlen gleicher Zehnerpotenzen auf die Tiere einer Versuchsgruppe.

Die Abszisse gibt die absoluten Keimzahlen pro Gramm Nierengewebe bzw. pro Milliliter Urin an, die Ordinate den prozentualen Anteil der Tiere einer Gruppe.

Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Ampicillin I	: 10 x 25mg Ampicillin pro kg KG
Ampicillin II	: 10 x 10mg Ampicillin pro kg KG
Ig I	: Immunglobulin ohne Konservierungsstoff
Ig II	: Immunglobulin mit Konservierungsstoff

Abbildung 15a: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der linken Nieren

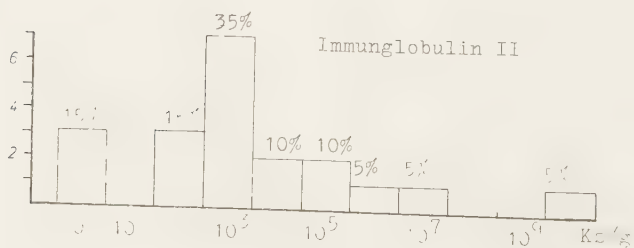
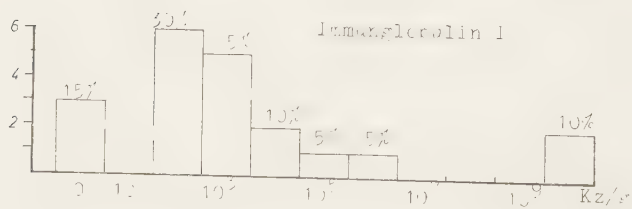
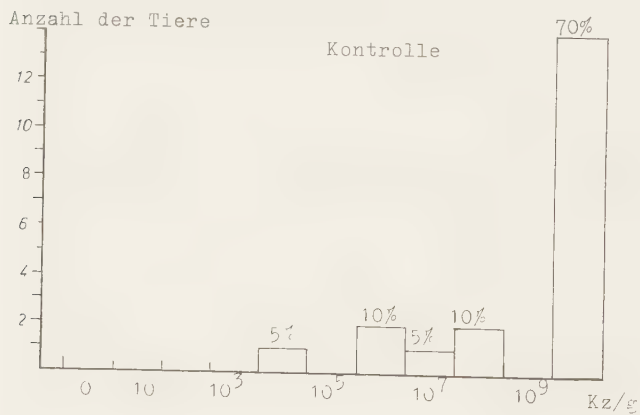


Abbildung 15b: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der linken Nieren

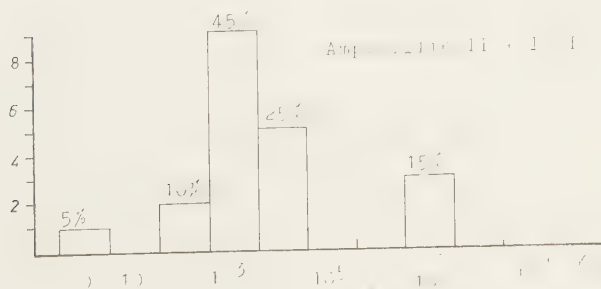
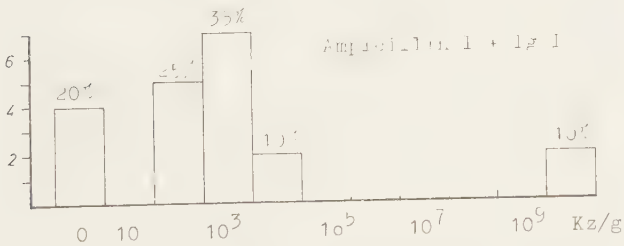
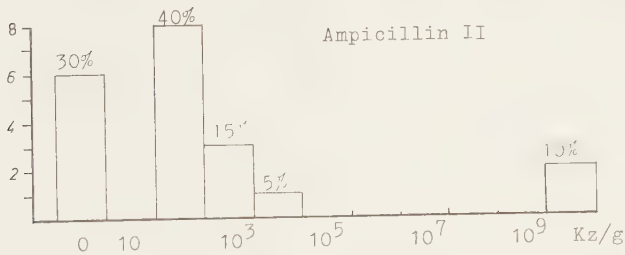
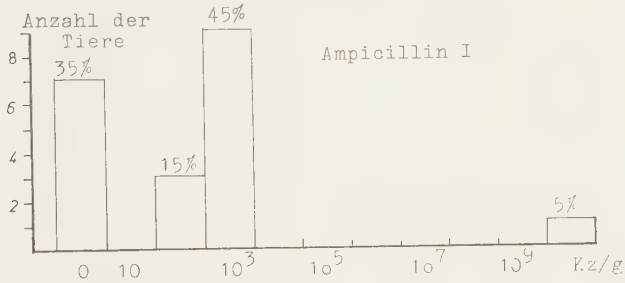


Abbildung 16a: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der rechten Nieren

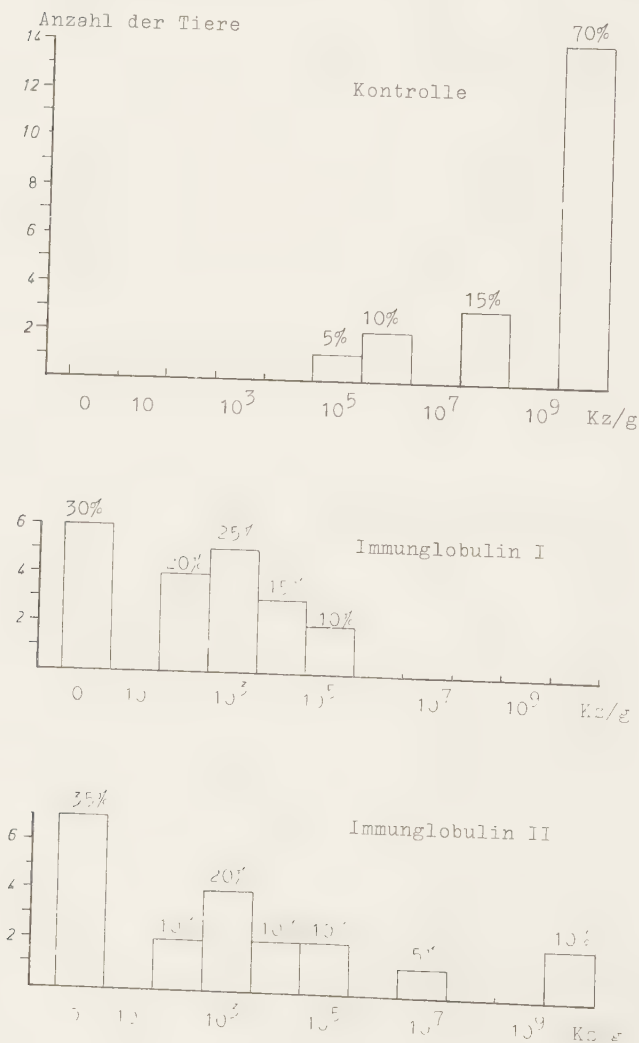


Abbildung 16b: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der rechten Nieren

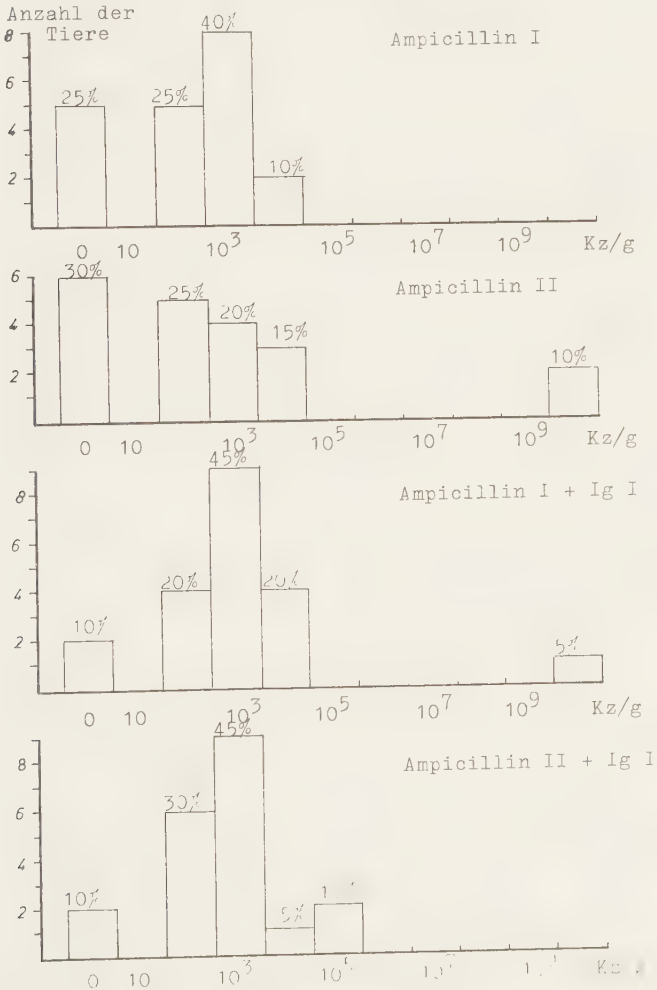


Abbildung 17a: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der Urinproben

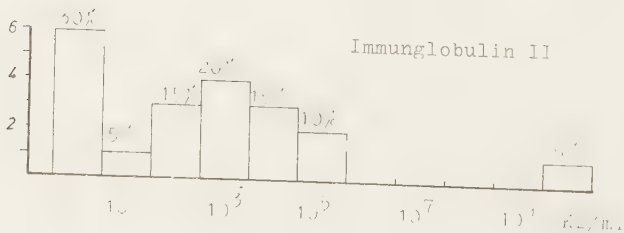
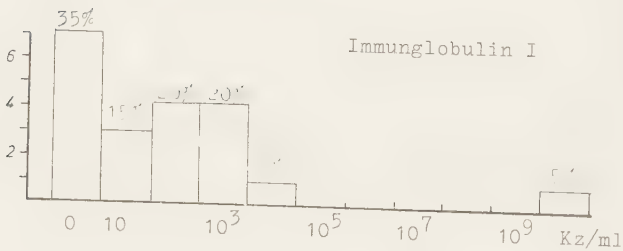
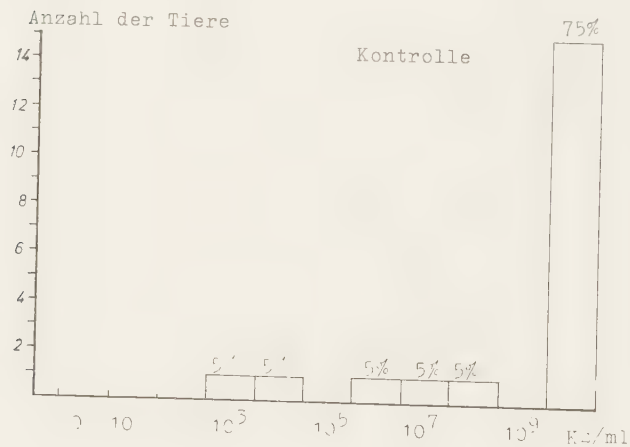
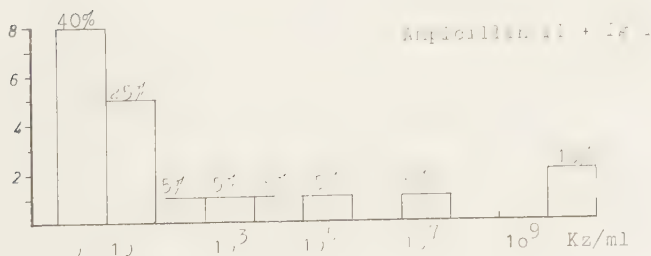
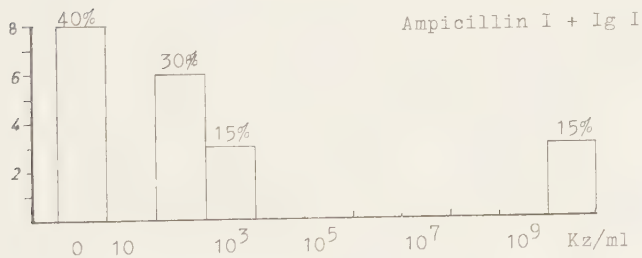
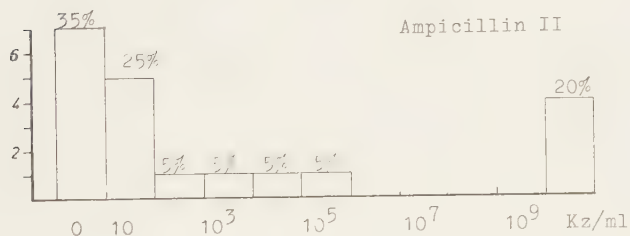
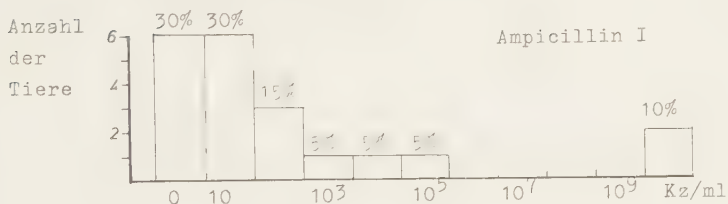


Abbildung 17b: Prozentuale Verteilung der Keimzahlen der Urinproben



4.2.3. DARSTELLUNG DER SUMMENHÄUFIGKEITEN

Die Abbildungen 18 - 20 zeigen die Summenhäufigkeiten der E. coli Keimzählbefunde der Nieren und Urinproben.

Auf der Abszisse sind die absoluten Keimzahlen aufgetragen, auf der Ordinate die prozentualen Anteile der Tiere einer Versuchsgruppe.

Die Abbildungen 18a, b und c stellen zum Vergleich die Summenhäufigkeiten der Keimzählbefunde der linken Nieren von jeweils 3 Versuchsgruppen dar. Die Abbildungen 19a, b und c zeigen die Befunde der rechten Nieren, die Abbildungen 20a, b und c die der Urinproben.

Abbildung 18a: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der linken Nieren

Kontrolle: ————— Ig I: - - - - - Ig II: - - -



Abbildung 18b: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der linken Nieren

Kontrolle:— Ampicillin I:--- Ampicillin II:---

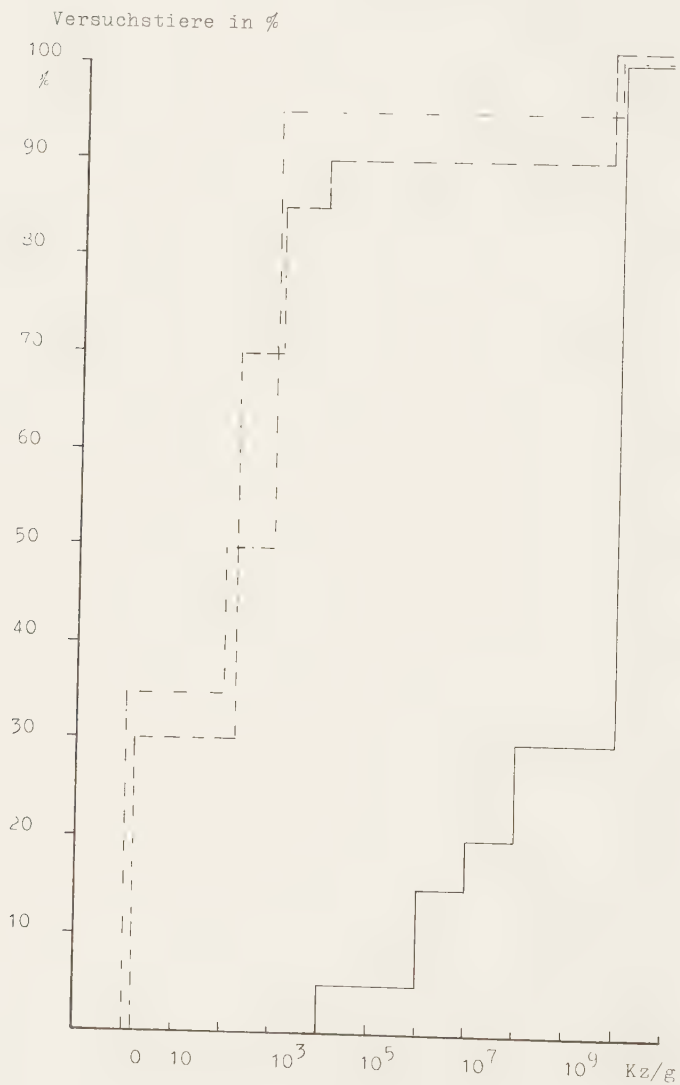


Abbildung 18c: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der linken Nieren

Kontrolle: — Ampicillin I+II I: - Ampicillin II+III I:-

Versuchstiere in %



Abbildung 10a: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der rechten Nieren

Kontrolle: ——— lg 1: - - - - - lg 11: — · — · —



Abbildung 19b: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der rechten Nieren

Kontrolle: — Ampicillin I: - - - Ampicillin II: -

Versuchstiere in %



Abbildung 19c: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
der rechten Nieren

Kontrolle:— Ampicillin I+ Ig I:--- Ampicillin II+ IgI:---



Abbildung 20a: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
im Urin

Kontrolle: ——— Ig I: - - - - - Ig II: — — —

Versuchstiere in %

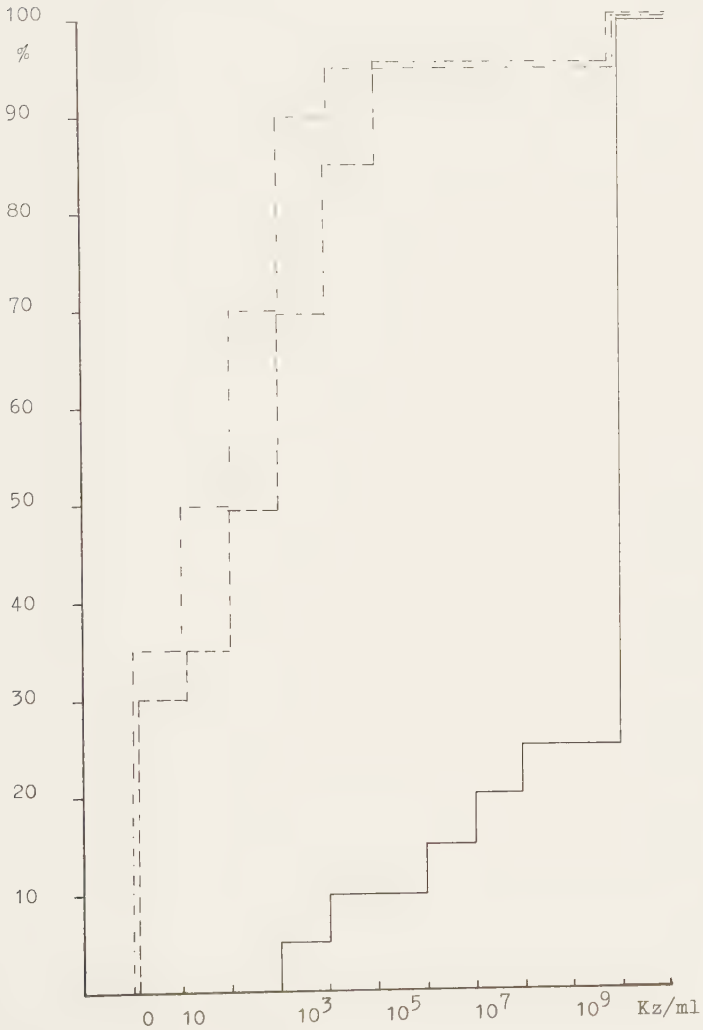


Abbildung 20b: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
im Urin

Kontrolle: — Ampicillin I: - - - Ampicillin II: — — —

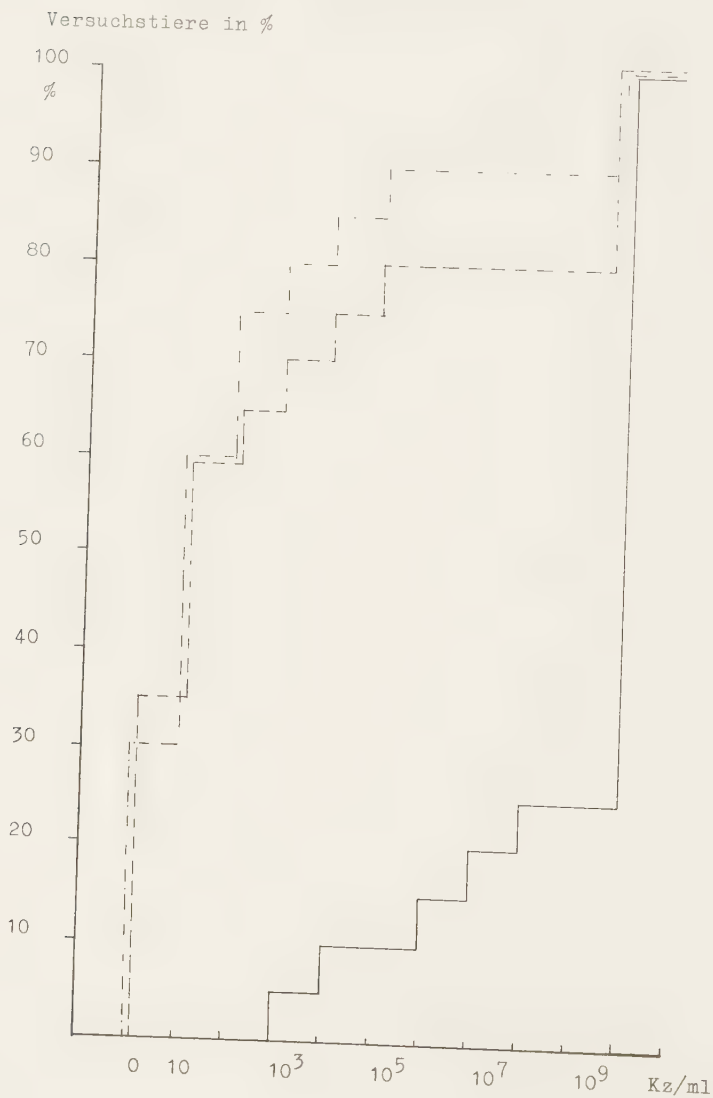


Abbildung 20c: Summenhäufigkeiten der Keimzahlen
im Urin

Kontrolle:— Ampicillin I+ Ig I:--- AmpicillinII+ IgI:— —

Versuchstiere in %



4.2.4. DARSTELLUNG DER MITTELWERTE DER KEIMZAHL- BEFUNDE

Die Abbildungen 21 - 23 sind die graphischen Darstellungen der Logarithmen der geometrischen Mittelwerte, berechnet für die Keimzahlen der Nieren und Urinproben.

Die Logarithmen der mittleren Keimzählbefunde pro Gramm Nierengewebe bzw. pro Milliliter Urin sind auf der Ordinate aufgetragen, die unterschiedlichen Versuchsgruppen auf der Abszisse.

Die Berechnung des geometrischen Mittelwertes erfolgte nach der Formel: $\sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$.

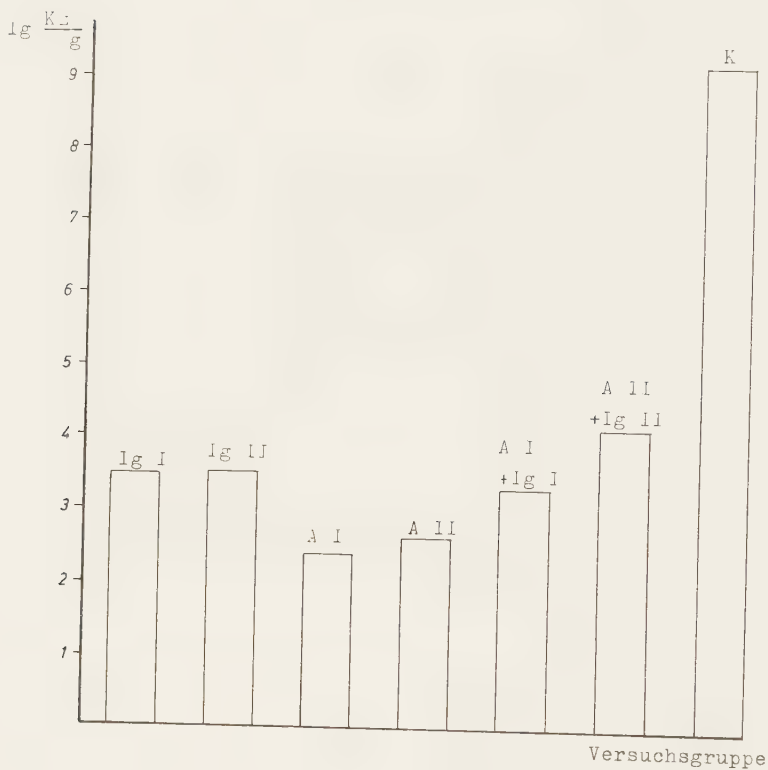
Die einzelnen Mittelwerte sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2:

MITTELWERTE DER KEIMKONZENTRATIONEN IN NIERENGE-
WEBE UND URIN

Versuchsgruppe	Linke Nieren $\lg \frac{Kz}{g}$	Rechte Nieren $\lg \frac{Kz}{g}$	Urin $\lg \frac{Kz}{ml}$
Immunglobulin I	3,68486	2,60316	2,10024
Immunglobulin II	3,12709	2,34415	2,89234
Ampicillin I	2,38709	1,24564	2,41117
Ampicillin II	2,65545	3,06024	3,18066
Ampicillin I + Ig I	3,32709	3,42312	2,89229
Ampicillin II + Ig I	4,15064	3,08023	2,50549
Kontrolle	9,16599	9,16126	9,03134

Abbildung 21: Geometrische Mittelwerte der Keimzahlbefunde der linken Nieren



- Ig I = Immunglobulin (ohne Konservierungsstoff)
Ig II = Immunglobulin (mit Konservierungsstoff)
A I = 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
A II = 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin
K = Kontrollgruppe

Abbildung 22 : Geometrische Mittelwerte der Keimzählbefunde der rechten Nieren

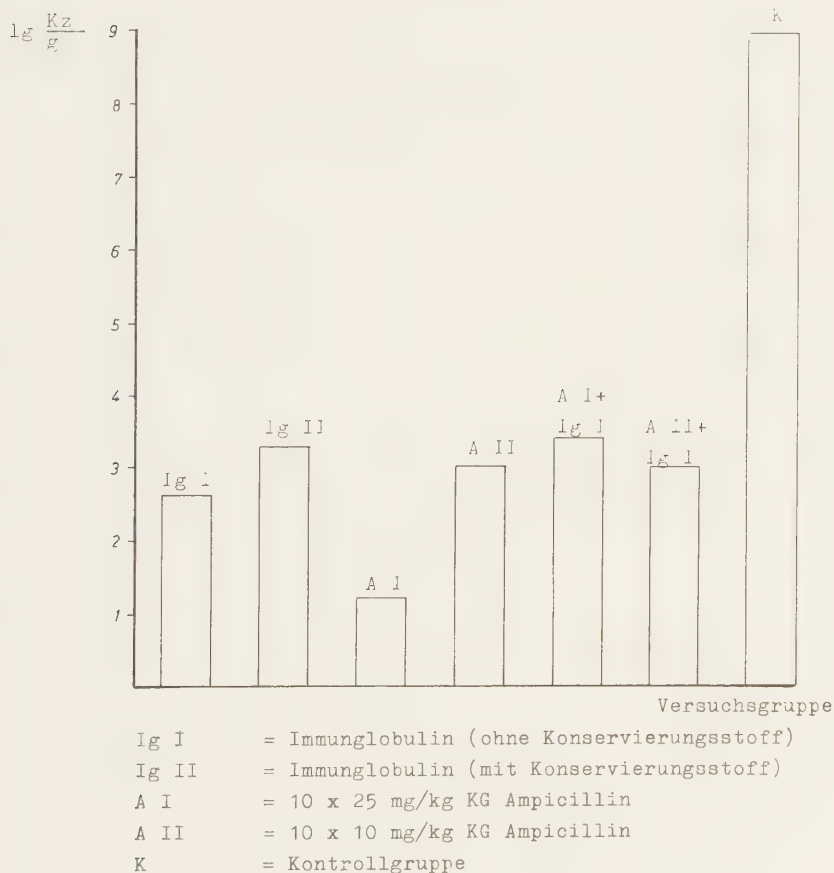
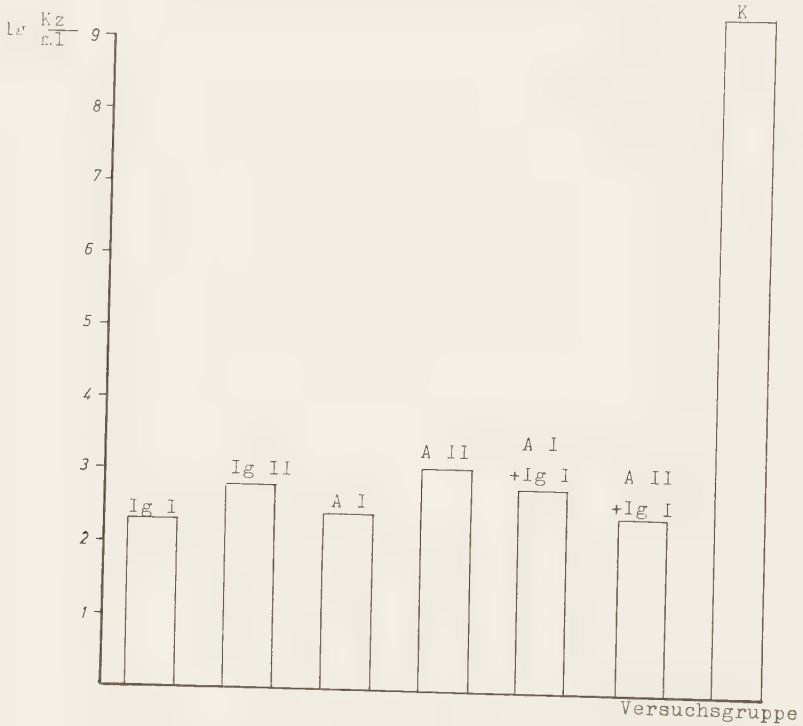


Abbildung 23: Geometrische Mittelwerte der Keimzahlbefunde der Urinproben



- Ig I - Immunglobulin (ohne Konservierungsstoff)
- Ig II - Immunglobulin (mit Konservierungsstoff)
- A I = 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
- A II = 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin
- K - Kontrollgruppe

4.3. SIGNIFIKANZBESTIMMUNG

An Hand der Tests nach Kruskal - Wallis und Steel - Dwass (12) erfolgte die Signifikanzbestimmung hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Keimzählen der Kontroll- und Therapiegruppen.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit lag bei allen Signifikanzbestimmungen auf dem Niveau von $\alpha = 0,05$, d.h. bei 5%.

Die statistischen Berechnungen wurden für die einzelnen Versuchsgruppen getrennt nach linken Nieren, rechten Nieren und Urin durchgeführt.

Jede Therapiegruppe wurde sowohl mit der Kontrollgruppe als auch mit jeder anderen Gruppe verglichen.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

Ig I = Immunglobulin (ohne Konservierungsstoff)

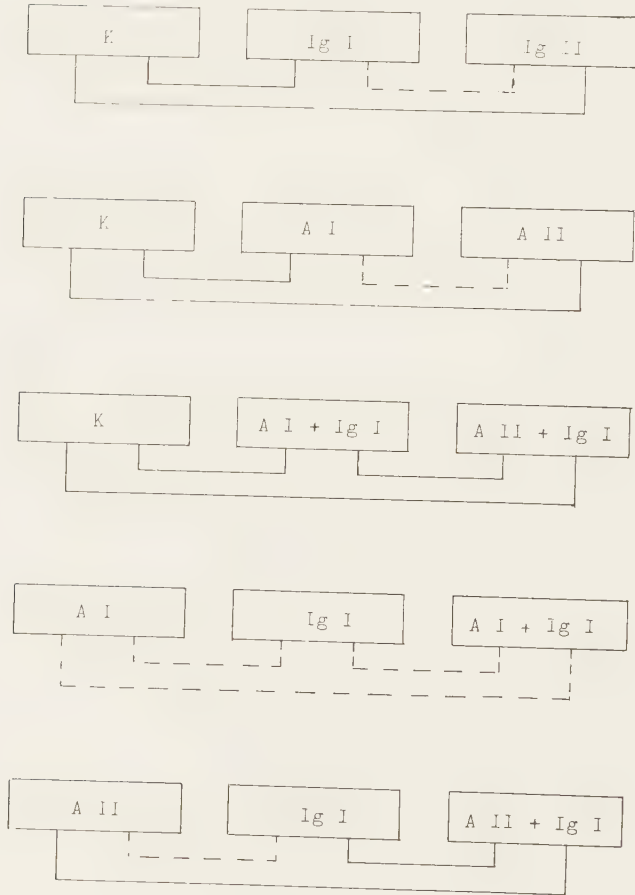
Ig II = Immunglobulin (mit Konservierungsstoff)

A I = 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin

A II = 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin

K = Kontrollgruppe

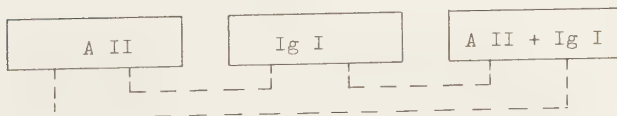
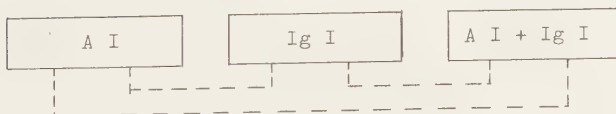
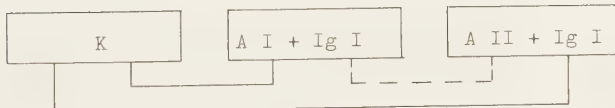
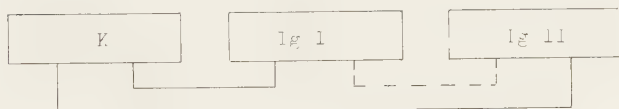
Abbildung 24: Ergebnisse der Signifikanzbestimmung für die linken Nieren



signifikant: ———

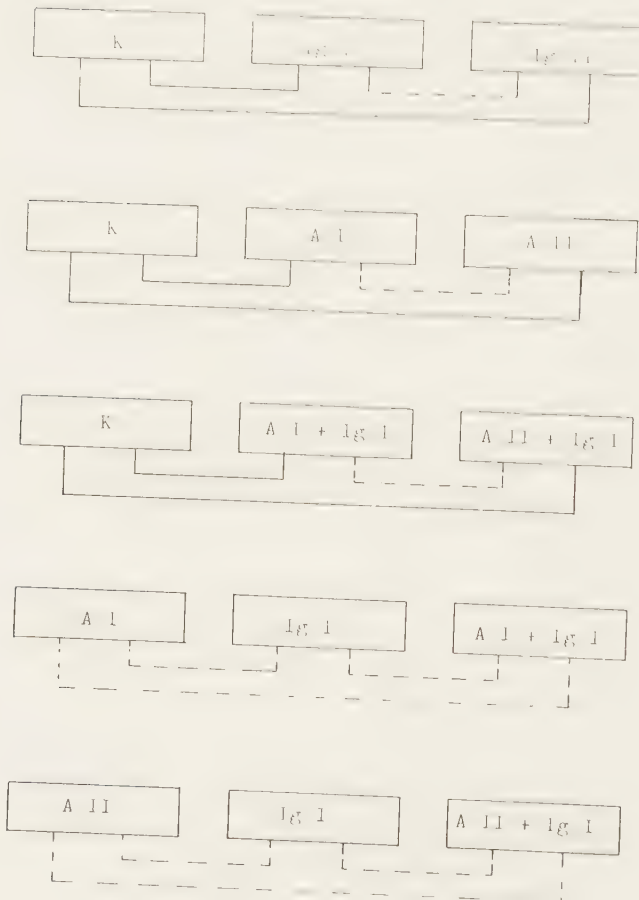
nicht signifikant: - - -

Abbildung 25: Ergebnisse der Signifikanzbestimmung für die rechten Nieren



signifikant: ——— nicht signifikant: - - -

Abbildung 26: Ergebnisse der Signifikanzbestimmung für die Urinproben



signifikant: _____ nicht signifikant: - - - - -

5. DISKUSSION

Untersucht werden sollte der Einfluß von Immunglobulinen auf die antibakterielle Wirkung des Ampicillins am Beispiel der experimentell durch *E. coli* erzeugten Pyelonephritis der Ratte.

Die Ergebnisse dieser in vivo- Versuche gestatten eher Rückschlüsse auf die Anwendung beim Patienten als in vitro- Versuche, da sie das Zusammenwirken der applizierten Immunglobuline und des Ampicillins mit der körpereigenen Abwehr des Organismus widerspiegeln.

In den graphischen Darstellungen fällt zunächst auf, daß alle Therapiegruppen im Vergleich mit den Kontrollgruppen deutlich reduzierte Keimzahlen aufweisen.

Sowohl das Immunglobulinpräparat ohne Konservierungsstoff, das nur für den Tierversuch vorliegt, als auch das Präparat mit Konservierungsstoff hatten die gleiche keimreduzierende Wirkung. Für die Kombinationstherapie beschränkten wir uns deshalb auf das Immunglobulinpräparat ohne Konservierungsstoff. Zu Ampicillin (in beiden Dosierungen) ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied in der Wirkungsqualität feststellen, während die mittleren Keimzahlen nach der Therapie mit dem Antibiotikum in den Nieren um eine Zehnerpotenz niedriger lagen als nach der Therapie mit Immunglobulinen. Die mittleren Keimzahlen der Urinproben unterschieden sich nicht.

Die Keimzahlen, die nach der Kombinationstherapie von Immunglobulinen und Ampicillin in der

Dosierung von 10 x 10 mg/kg KG und Immunglobulinen und Ampicillin in der Dosierung von 10 x 25 mg/kg KG gezählt wurden, unterscheiden sich laut statistischer Berechnung nicht von denen, die nur durch die Ampicillin - Therapie erzielt wurden. Lediglich der Keimzählbefund der linken Nieren war nach der Therapie mit Immunglobulinen und Ampicillin in der Dosierung von 10 x 10 mg/kg KG sogar höher als nach Einzeltherapie. Dieses Ergebnis läßt sich jedoch durch die übrigen Befunde der Kombinationstherapie kaum stützen.

Zwischen den Keimzahlen der linken vorgeschädigten Nieren und denen der rechten Nieren und der Urinproben bestand kein signifikanter Unterschied.

Überraschend war die gute antibakterielle Wirkung, die durch Gabe von Gammaglobulinen allein erzielt wurde, und die der bakteriziden Wirkung des Ampicillins nicht nachstand. Ob dies allein auf die Begünstigung der Bakteriolyse und Phagozytose (Opsonierung) der Keime zurückzuführen ist oder dabei noch andere Mechanismen der Infektionsabwehr eine Rolle spielen, bleibt weiteren immunologischen Untersuchungen vorbehalten.

Bisher war die Meinung vertreten worden, daß lokalisierte Infekte durch Gammaglobuline kaum beeinflußt werden (1). Da Antibiotika in diesen Fällen heute als Mittel der Wahl gelten, und Immunglobuline, wenn überhaupt, nur zusätzlich angewandt werden, liegen kaum ausreichende Erfahrungen am Patienten vor. Sollten die in dieser Arbeit gefundenen Er-

- -

gebnisse nach Gammaglobulintherapie bakterieller Infekte auch in Zukunft von anderen Untersuchern bestätigt werden, böte sich dem Therapeuten damit die Möglichkeit, bei Resistenzentwicklung oder Antibiotikaunverträglichkeit auf ein gleichwertiges Medikament auszuweichen.

Die gleichzeitige Gabe von Gammaglobulinen und Ampicillin erfüllte nicht die an sie gestellten Erwartungen. Die Ergebnisse stimmen nicht mit den Resultaten einiger Autoren überein, die von einer Steigerung der Ampicillinwirkung durch Immunglobuline, allerdings intravenös applizierten 5- S- Fragmenten, berichten (29).

Die guten therapeutischen Erfahrungen, die beim Antikörpermangelsyndrom durch die gleichzeitige Gabe von Antibiotika und Immunglobulinen gemacht wurden, könnten durch die Substitution der den Patienten fehlenden eigenen Antikörper erklärt werden.

Bei den in vivo - Versuchen dieser Arbeit bestand im Gegensatz dazu keine bekannte Resistenzschwäche, so daß es sich eher um eine Addition der applizierten Immunglobuline zu den körpereigenen handelte.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Immunglobulinen auf die antibakterielle Wirkung des Ampicillins sollte am Modell der experimentellen Pyelonephritis der Ratte durch E. coli untersucht werden.

Die Versuche wurden an 140 weiblichen Albino-Ratten vom Stamm Wistar TNOW 74 durchgeführt, von denen 20 als Kontrolltiere dienten. 6 Gruppen à 20 Tiere wurden unterschiedlich therapiert. Die Infektion der Tiere erfolgte nach linksseitiger 4-stündiger Uretherstenosierung durch Ligatur, indem die Coli-Keimlösung durch die Urethra injiziert wurde.

Je 20 Tiere erhielten dann:

- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin mit Konservierungsstoff
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz
- 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
- 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz
+ 10 x 25 mg/kg KG Ampicillin
- 3 x 300 mg/kg KG Immunglobulin ohne Zusatz
+ 10 x 10 mg/kg KG Ampicillin

intramuskulär injiziert.

Am 7. Tag wurden die Tiere getötet und Nieren und Urinproben bakteriologisch ausgewertet. Die Immunglobuline zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich keimreduzierende Wirkung. In der Wirkungsstärke glichen sie dem Ampicillin. Durch Zusatz von Immunglobulinen zur Ampicillintherapie konnte keine Wirkungssteigerung erzielt werden.

Statistisch bestand zwischen den Ergebnissen der Einzeltherapien und der Kombinationstherapien kein signifikanter Unterschied.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARANDUN, S. Prophylaxe und Therapie mit
 SKVARIL, F. Gammaglobulin
 MORELL, A. Schweiz. med. Wschr. 106
 (1976) 533 - 542, 580 - 586

2. BLEYL, U. Allgemeine Pathologie
 DÖHNERT, G. Springer-Verlag, Berlin 1975
 HÖPKER, W.-W.
 HOFMANN, W.

3. BOHLE, A. Niere und harnableitende Organe
 In: Lehrbuch der Allgemeinen
 Pathologie und der Pathologischen
 Anatomie
 Hsg: Eder, M. und Gedigk, P.
 29. Auflage
 Springer-Verlag, Berlin 1974

4. BRUNS, W. Antibiotika und Chemotherapeutika,
 Antiinfektiöse Therapie
 In: Allgemeine und spezielle
 Pharmakologie und Toxikologie
 Hsg: Forth, W.; Henschler, D.
 und Rummel, W.
 2. Auflage, Bibl. Institut
 Mannheim, Wien, Zürich 1977

5. FISHER, M.W. Synergism between human gamma
 globulin and chloramphenicol in
 the treatment of experimental
 bacterial infections
 Antibiot. and Chemother. 7
 (1957) 315 - 321

6. GROSS, R. Erkrankungen der weißen Blut-
zellen (Leukozytopoese) und der
blutbildenden Organe
In: Lehrbuch der Inneren Medizin
Hsg: Gross, R. ; Schölmerich, P.
5. Auflage
F.K. Schattauer Verlag, Stutt-
gart 1977
7. HOLPER, J.C. Ristocetin: Effect of gamma glo-
RICKHER, C.J. bulin on in vivo activity.
SYLVESTER, J.C. Antibiot. Ann. (1957/1958)
577 - 580
8. KASS, E. Entry of bacteria into the
SCHNEIDERMAN, L. urinary tract of patients with
inlying catheters
New Engl. J. Med. 256 (1957) 556
9. KERR, D.N.S. Specific immunglobulins for
prevention of serum hepatitis
Brit. med. J.(1973) III. 637
10. KNOTHE, H. Antibiotike in Klinik und Praxis
PLATZ, W. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen 1979
11. KUHN, W. Regelwidrigkeiten des mütter-
lichen Organismus in der Schwan-
gerschaft
In: Lehrbuch der Geburtshilfe
Hsg: Martius, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1977
12. LIENERT, G.A. Verteilungsfreie Methoden in der
Biostatistik
Meisenheim 1962

13. LOEW, H. Die Mittelstrahluriningewinnung
WESSELS, G. für die bakteriologische Diag-
OBERWITTLER, W. nose als Routinemethode in der
ambulanten Praxis
Med. Welt 23 (1972) 1781 - 1785
14. LOSSE, H. Diagnose und Therapie von Harn-
LISON, A. wegsinfektionen
LOEW, H. Klinikarzt 8 (1979) 18 - 24
15. MANNING, M.C. The therapeutic activity of
GAGLIARDI, L.A. gamma-globulin-chloramphenicol
FISHER, M.W. combinations in mouse infections
due to Salmonella, Pneumococci,
Escherichia coli, or Pasteurella
Antibiot. Ann. (1957/58)
566 - 571
16. OTTEN, H. Antibiotika - Fibel
PLEMPFEL, M. 4. Auflage
SIEGENTHALER, W. Thieme Verlag, Stuttgart 1975
17. PRAT, V. Die Infektionswege
In: Die Pyelonephritis
Hsg: Losse, H.; Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart 1966
18. PRAT, V. Experimentelle Therapie von
KONICKOVA, L. Modellinfektionen der Harnwege
HATALA, M. In: Die Pyelonephritis
Hsg: Losse, H.; Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart 1966

19. QUANTE, T. Antibiotic Activity of Cefazone in Experimental Pyelonephritis
RITZERFELD, W. Arzneimittelforschung/ Drug Research 29(1), 2a, (1979) 417 - 418
Editio Cantor D- 7960 Aulendorf
20. REEDY, R.J. The effect of gamma globulin and specific antiserum combined with antibiotics in experimental infections in mice
OSWALD, E.J. Antibiot. Ann. (1957/58) 581 - 584
WRIGHT, W.W.
21. RITZ, E. Nierenkrankheiten
ANDRASSY, K. In: Lehrbuch der Inneren Medizin
ORTH, H. Hsg: Gotthard Schettler
TSCHÖPE, W. I, 4. Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart 1976
22. RITZERFELD, W. Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfektionen
In: Die Pyelonephritis
Hsg: Losse, H.; Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart 1966
23. ROHWEDDER, H.J. Praedisponierende Faktoren
In: Die Pyelonephritis
Hsg: Losse, H.; Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart 1966

24. SIEBERTH, H.-G. Erkrankungen der Niere
In: Lehrbuch der Inneren Medizin
Hsg: Gross, R.: 3. Aufl., 1.
5. Auflage
F.K. Schattauer Verlag
Stuttgart 1977
25. SIMON, C. Antibiotika - Therapie in Kli-
STILLE, W. nik und Praxis
4. Auflage
F.K. Schattauer Verlag
Stuttgart 1979
26. STOKES, J. jr. Usefullness of immune serum
globulin in viral hepatitis
New Engl. J. Med. 285 (1951) 967
27. WARNATZ, H. Immunsystem
VORLAENDER, K.O. In: Klinische Pathophysiologie
Hsg: Siegenthaler, W.
2. Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart 1973
28. WIESMANN, E. Medizinische Mikrobiologie
4. Auflage
Georg Thieme Verlag 1978
29. ZWISLER, O. Ampicillinresistente Mutanten
JOACHIM, I. von Staph. aureus durch Globu-
lin reduziert
Diagnostik und Intensivtherap. 2
(1978) 11 - 14

8. LEBENS LAUF

Am 30.11.1953 wurde ich, Ursula Fischer, als erstes von 4 Kindern des Verwaltungsangestellten Albert Fischer und seiner Ehefrau Anneliesel Fischer, geborene Scherer, in Münster geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die St. Martini Volksschule in Greven, anschließend dort das Gymnasium Augustinianum, an dem ich am 16.5.1972 die Reifeprüfung ablegte.

Nachdem ich im Winter 1972/73 an der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster für ein Semester Geologie studiert hatte, erhielt ich an dieser Universität einen Studienplatz im Fach Medizin. Am 10.5.1979 bestand ich hier mein Staatsexamen.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 20.6.1979 vom Regierungspräsidenten in Münster erteilt. Seit dem 15.8.1979 arbeite ich als Assistentin zunächst bei Herrn Prof. Dr. Menne, dann Herrn Priv.-Doz. Dr. Gröbe in der Suchstelle für stoffwechselbedingte Erkrankungen in Münster.

Tabelle 1 :

KONTROLLGRUPPE

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ⁵
2	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
3	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
4	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
5	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
6	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
7	3,7 x 10 ⁷	5,6 x 10 ⁸	6,3 x 10 ⁸
8	7 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	1 x 10 ¹⁰
9	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
10	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
11	7 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	5,6 x 10 ⁷
12	3 x 10 ⁶	5 x 10 ⁶	3 x 10 ⁶
13	4 x 10 ⁴	5 x 10 ⁵	4 x 10 ⁴
14	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
15	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
16	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
17	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
18	9,6 x 10 ⁶	1,2 x 10 ⁶	1 x 10 ¹⁰
19	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
20	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰

Tabelle 2 :

E. COLI- KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 3 x 300 mg
IMMUNGLOBULIN (ohne Konservierungsstoff) PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	2 x 10 ¹⁰	1,6 x 10 ⁴	6,1 x 10 ³
2	1 x 10 ³	0	0
3	2 x 10 ⁴	0	0
4	0	0	1 x 10 ²
5	8,8 x 10 ⁵	8 x 10 ⁵	8,5 x 10 ⁴
6	5 x 10 ⁶	8 x 10 ⁵	3,3 x 10 ³
7	1 x 10 ²	3,2 x 10 ³	1,6 x 10 ²
8	2 x 10 ³	3 x 10 ³	9 x 10 ²
9	2 x 10 ²	2 x 10 ²	0
10	1,2 x 10 ³	1,3 x 10 ³	1 x 10 ¹
11	5,4 x 10 ⁴	3,2 x 10 ³	1,2 x 10 ³
12	2 x 10 ²	0	9 x 10 ³
13	2,9 x 10 ³	1,7 x 10 ⁴	1,9 x 10 ¹⁰
14	0	0	0
15	4 x 10 ²	2 x 10 ²	2 x 10 ²
16	3 x 10 ²	4 x 10 ²	0
17	0	0	0
18	4 x 10 ²	5,2 x 10 ⁴	0
19	4,9 x 10 ¹⁰	4 x 10 ²	1 x 10 ¹
20	8 x 10 ³	5 x 10 ³	1 x 10 ¹

Tabelle 3:

E. COLI- KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 3 x 300 mg
IMMUNGLOBULIN (mit Konservierungsstoff) PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	$1,3 \times 10^3$	5×10^3	$5,8 \times 10^5$
2	$1,1 \times 10^6$	$1,4 \times 10^5$	$1,6 \times 10^5$
3	$2,5 \times 10^3$	0	7×10^4
4	$2,7 \times 10^3$	4×10^2	0
5	4×10^2	0	0
6	$1,2 \times 10^5$	$6,1 \times 10^5$	7×10^{10}
7	1×10^2	2×10^2	0
8	1×10^3	6×10^3	5×10^3
9	5×10^{10}	3×10^{10}	$3,4 \times 10^3$
10	9×10^3	0	$6,3 \times 10^3$
11	5×10^4	$2,8 \times 10^4$	1×10^4
12	0	0	0
13	0	2×10^{10}	$1,3 \times 10^2$
14	4×10^3	0	2×10^1
15	4×10^4	$1,5 \times 10^3$	0
16	3×10^2	$9,3 \times 10^4$	$3,7 \times 10^2$
17	$1,2 \times 10^7$	$1,6 \times 10^7$	$2,5 \times 10^4$
18	1×10^5	1×10^3	1×10^3
19	0	0	0
20	6×10^3	0	6×10^2

Tabelle 4:

E.COLI-KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 10 x 25 mg
AMPICILLIN PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	0	5 x 10 ³	4,4 x 10 ⁵
2	0	1 x 10 ²	6 x 10 ²
3	2 x 10 ²	0	0
4	0	0	0
5	4 x 10 ²	3 x 10 ²	0
6	0	1 x 10 ²	3 x 10 ¹⁰
7	0	0	0
8	2 x 10 ³	5 x 10 ³	1,1 x 10 ²
9	2,7 x 10 ³	7 x 10 ³	0
10	0	0	1 x 10 ¹
11	4,6 x 10 ³	1 x 10 ²	4 x 10 ¹⁰
12	6 x 10 ³	4 x 10 ³	2 x 10 ¹
13	2 x 10 ²	5 x 10 ³	1 x 10 ¹
14	2 x 10 ³	4 x 10 ³	3 x 10 ¹
15	2 x 10 ¹⁰	2 x 10 ⁴	4 x 10 ³
16	3 x 10 ³	7 x 10 ³	1 x 10 ¹
17	1 x 10 ³	2 x 10 ⁴	1 x 10 ¹
18	1 x 10 ³	2 x 10 ²	0
19	2 x 10 ³	2 x 10 ³	2 x 10 ²
20	0	0	1 x 10 ⁴

Tabelle 5:

E. COLI- KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 10 x 10 mg
AMPICILLIN PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	0	0	2 x 10 ¹
2	9 x 10 ³	2 x 10 ³	1 x 10 ¹
3	1 x 10 ²	3 x 10 ²	5,3 x 10 ³
4	1 x 10 ²	0	1,4 x 10 ²
5	0	0	5,9 x 10 ⁵
6	2 x 10 ²	2 x 10 ²	0
7	1 x 10 ²	0	0
8	4 x 10 ²	5,6 x 10 ⁴	0
9	3,1 x 10 ⁴	3,2 x 10 ⁴	4 x 10 ¹⁰
10	2,4 x 10 ¹⁰	4,4 x 10 ¹⁰	1 x 10 ¹⁰
11	2 x 10 ²	3 x 10 ²	1 x 10 ¹⁰
12	4 x 10 ¹⁰	4 x 10 ¹⁰	4 x 10 ¹⁰
13	0	1 x 10 ²	0
14	1 x 10 ³	2 x 10 ⁴	2 x 10 ¹
15	0	2,8 x 10 ³	1 x 10 ¹
16	0	0	9,1 x 10 ⁴
17	1 x 10 ³	0	0
18	1 x 10 ²	7 x 10 ³	0
19	3 x 10 ²	4 x 10 ²	0
20	0	9 x 10 ³	1 x 10 ¹

Tabelle 6:

E.COLI-KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 10 x 25 mg
AMPICILLIN PRO kg KG + 3 x 300 mg IMMUNGLOBULIN
(ohne Konservierungsstoff) PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	5 x 10 ³	1,2 x 10 ⁴	1,4 x 10 ²
2	2 x 10 ³	2,4 x 10 ³	5 x 10 ³
3	3 x 10 ³	1 x 10 ³	6 x 10 ²
4	0	6 x 10 ³	0
5	0	2,4 x 10 ³	6 x 10 ²
6	5 x 10 ⁴	1,6 x 10 ³	3,6 x 10 ²
7	1 x 10 ³	1 x 10 ³	9,2 x 10 ³
8	2,5 x 10 ²	3 x 10 ²	5 x 10 ²
9	1 x 10 ²	2 x 10 ²	0
10	7,5 x 10 ⁴	3 x 10 ³	5 x 10 ¹⁰
11	1,7 x 10 ³	7,3 x 10 ⁴	5 x 10 ¹⁰
12	1 x 10 ³	9 x 10 ³	0
13	2 x 10 ³	1,7 x 10 ⁴	1,4 x 10 ³
14	1 x 10 ²	0	0
15	4,2 x 10 ¹⁰	2 x 10 ²	0
16	0	0	0
17	6 x 10 ³	2 x 10 ²	0
18	4 x 10 ¹⁰	3 x 10 ¹⁰	2 x 10 ¹⁰
19	5,8 x 10 ⁴	6,3 x 10 ⁴	2,4 x 10 ²
20	0	1 x 10 ³	0

Tabelle 7:

E.COLI-KEIMZAHLEN NACH THERAPIE MIT 10 x 10 mg
AMPICILLIN PRO kg KG + 3 x 300 mg IMMUNGLOPULIN
(ohne Konservierungsstoff) PRO kg KG

Tier-Nr.	Linke Niere	Rechte Niere	Urin
1	4 x 10 ⁷	3 x 10 ⁷	1 x 10 ¹⁰
2	0	0	0
3	1 x 10 ⁵	3 x 10 ⁵	0
4	6 x 10 ⁵	5 x 10 ⁵	1 x 10 ¹
5	1 x 10 ⁵	7 x 10 ⁵	6 x 10 ¹
6	1,4 x 10 ⁵	7 x 10 ⁵	0
7	4 x 10 ⁵	4 x 10 ⁵	x 10 ¹
8	3,1 x 10 ⁷	3 x 10 ⁵	1 x 10 ¹⁰
9	6 x 10 ⁵	3 x 10 ⁵	5 x 10 ¹
10	2 x 10 ⁵	1 x 10 ⁵	0
11	1,4 x 10 ³	0	5 x 10 ¹
12	9,8 x 10 ⁴	4 x 10 ⁵	1, x 10 ⁷
13	7 x 10 ⁴	4,1 x 10 ⁵	1 x 10 ¹
14	1,1 x 10 ⁴	1 x 10 ⁵	1,1 x 10 ²
15	9 x 10 ³	4 x 10 ²	0
16	5 x 10 ⁴	1,2 x 10 ⁴	0
17	7 x 10 ⁴	1 x 10 ⁵	1,1 x 10 ⁵
18	6,4 x 10 ⁷	1 x 10 ⁵	1 x 10 ⁴
19	2 x 10 ⁵	1 x 10 ⁵	0
20	1 x 10 ³	4,2 x 10 ⁵	0

Herrn Prof. Dr. med. W. Ritzerfeld danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
und für die zur Verfügung gestellten Materialien.

